

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **08301760 A**

(43) Date of publication of application: **19.11.1996**

(51) Int. Cl. **A61K 31/44**

A61K 31/44, A61K 7/00, A61K 7/48, C07D213/80, C07D213/81

(21) Application number: **07111806**

(22) Date of filing: **10.05.1995**

(71) Applicant: **SHISEIDO CO LTD**

**SHUDO KOICHI**

(72) Inventor: **FUJII SEISHIROU**

**HORII IZUMI**

**EHAMA RITSUKO**

**SHUDO KOICHI**

### (54) SKIN PREPARATION FOR EXTERNAL USE

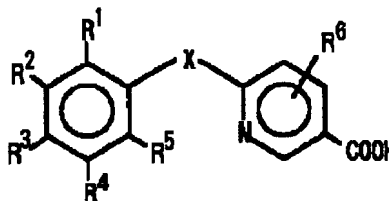
#### (57) Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a skin preparation for external use, containing a nicotinic acid derivative having retinoic acid-like activity, exhibiting excellent skin aging preventing action and high stability and safety and having little transcutaneous absorbability and side effect.

**CONSTITUTION:** This skin preparation contains compound of formula ( $R^1$  to  $R^5$  are each H, a 1-6C alkyl, OH, a halogen or a 1-6C alkoxy; X is NH-CO or CO-NH;  $R^6$  is H, a 1-6C alkyl, OH, a halogen or a 1-6C alkoxy), e.g. 6-(3,4-diethylphenylcarbamoyl)nicotinic acid as an active component in an amount of 0.005-5wt.% based on the total skin preparation. Since the

compound has the action to prevent the light injury of the skin with sunlight and the skin deterioration such as the wrinkling, sagging and the loss of gloss caused by aging, the deterioration of skin can be prevented and the skin can be kept in a healthy state by applying the agent in the daily treatment of the skin of after the exposure to sunlight. The agent can be prepared in the form of solution emulsion, ointment, dispersion, aerosol, etc.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-301760

(43) 公開日 平成8年(1996)11月19日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44	ADS		A 6 1 K 31/44	ADS
	ADA			ADA
7/00			7/00	D
7/48			7/48	
C 0 7 D 213/80			C 0 7 D 213/80	

審査請求 未請求 請求項の数5 OL (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-111806

(22) 出願日 平成7年(1995)5月10日

(71) 出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(71) 出願人 000182432

首藤 紘一

東京都杉並区下高井戸5-9-18

(72) 発明者 藤井 誠史郎

東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会  
社資生堂内

(72) 発明者 堀井 和泉

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株  
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(74) 代理人 弁理士 今村 正純 (外1名)

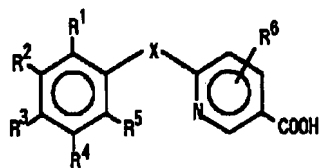
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【構成】 下記の式 (式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 及び  $R^5$  はそれぞれ独立に水素、 $C_{1-6}$  アルキル基等を示し、 $X$  は  $-N$   $H-CO-$  又は  $-CO-NH-$  を示し、 $R^6$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル基等を示す) で示される化合物を含む皮膚外用剤。

【化1】

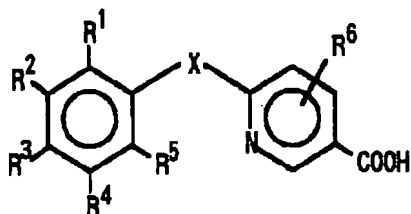


【効果】 優れた皮膚劣化防止作用を有し安定で経皮吸収が少なく安全性が高い。また容易に代謝されるのでレチノイド作用による副作用が少ない。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の式：

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 及びR<sup>5</sup>はそれぞれ独立に水素、C<sub>1</sub>-6アルキル基、水酸基、ハロゲン原子又はC<sub>1</sub>-6アルコキシ基を示し、Xは-NH-CO-又は-CO-NH-を示し、R<sup>6</sup>は水素、C<sub>1</sub>-6アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、又はC<sub>1</sub>-6アルコキシ基を示す)で示される化合物を含む皮膚外用剤。

【請求項2】 皮膚劣化防止作用を有する請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項3】 上記化合物が実質的に経皮吸収されない化合物である請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項4】 局所的及び/又は全身的細胞障害性が軽減された請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項5】 請求項1に記載の化合物を有効成分として含む外用の皮膚劣化防止剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は皮膚外用剤、特に皮膚劣化防止作用を有する皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】日光照射による光障害、あるいは加齢に伴う皮膚のしわ、たるみ、つやの消失等の皮膚劣化を防止するため、各種皮膚外用剤が用いられている。このような皮膚外用剤には、日光などの外的要因より皮膚を保護する成分や、皮膚それ自体に作用して皮膚の活性を促す成分などが配合されている。後者の作用を有する有効成分として、ビタミンA又はその誘導体が注目されている。

【0003】ビタミンAの活性代謝産物であるレチノイン酸(ビタミンA酸)が標的細胞の特異的レセプターに結合して生理作用を示すことが知られており、このレセプター(レチノイドレセプター)に結合してレチノイン酸様作用を示す化合物は、一般的にレチノイドと総称されている。また、レチノイドは、視覚調節作用、成長促進作用、生殖作用など種々の作用を有しており、特に、皮膚に対して正常な分化と維持に重要な機能を果たしていることが知られている。ビタミンAやいくつかのレチノイドを含む皮膚外用剤が皮膚劣化防止の目的で局所的に用いられることがある。しかし、実際にレチノイドによって皮膚の粗さ、乾燥化、毛孔性角質増殖等が抑制されるかどうか、あるいは、レチノイドが皮膚劣化防止に有効かどうかは不明である。

【0004】一方、上記の目的で使用されることがあるレチノイドは、一般に脂溶性が高いという特徴を有しており、外用剤として適用した場合に皮膚から体内に速やかに吸収(経皮吸収)されてしまい、目的とする局所作用(皮膚劣化防止作用)以外にレチノイド過剰症などの全身的な副作用を伴う場合があった。また、これらのレチノイドは局所や生体内で容易に分解されず、細胞障害による副作用を惹起する場合があります、皮膚劣化防止の目的での適用には多くの制限があった。

【0005】一方、レチノイド作用を有する化合物として、特開昭61-22047号公報、特開昭61-76440号公報に記載された安息香酸誘導体が知られている。また、特開平6-263702号公報、欧州特許公開第617020-A1、及びPCT国際公開W0 93/6086号には、レチノイド作用を有するピリジンカルボン誘導体が開示されている。特開平6-263702号公報及び欧州特許公開第617020-A1に開示されたピリジンカルボン酸誘導体については、抗骨疾患剤としての有用性も知られているが(特開平7-17854号公報)、上記のいずれの刊行物にもこれらの誘導体が皮膚劣化防止作用を有することは示唆ないし教示されていない。

【0006】PCT国際公開W0 93/6086号に開示されたピリジンカルボン酸誘導体については、皮膚疾患の治療に有用であることが同刊行物に教示されているが、これらの誘導体が皮膚劣化防止作用を有することについては示唆ないし教示がない。また、これらのピリジンカルボン酸誘導体は、5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフチル基あるいは3-アダマンチルフェニル基を有するものであり、極めて脂溶性が高いという特徴がある。

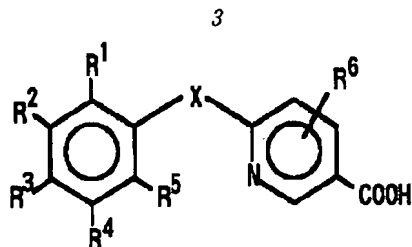
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、優れた皮膚劣化防止作用を有する皮膚外用剤を提供することにある。より具体的には、レチノイン酸作用を有する化合物を有効成分として含み、細胞障害性が軽減された上記皮膚外用剤を提供することが本発明の目的である。また本発明の別の目的は、優れた皮膚劣化防止作用を有し、かつ、レチノイド過剰性などの全身的な副作用のない皮膚外用剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、レチノイン酸様の活性を有する下記式(2)のニコチン酸誘導体が、極めて優れた皮膚劣化防止作用を有していることを見いだした。また本発明者は、これらの化合物が比較的親水性であり、経皮吸収性がほとんどないという特徴を有していること、並びに、皮膚や生体内で容易に分解されるので局所的及び全身的な細胞障害性が著しく軽減されていることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【0008】すなわち本発明は、下記式：

【化2】



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 及び $R^5$ はそれぞれ独立に水素、 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し、 $X$ は-NH-CO-又は-CO-NH-を示し、 $R^6$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、又は $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す)で示される化合物を含む皮膚外用剤を提供するものである。

【0009】上記本発明の好ましい態様によれば、皮膚劣化防止作用を有する上記皮膚外用剤；上記化合物が実質的に経皮吸収されない化合物である上記の皮膚外用剤；及び、局所的及び／又は全身的細胞障害性が軽減された上記の皮膚外用剤が提供される。また、本発明の別の態様によれば、上記の化合物を有効成分として含む外用の皮膚劣化防止剤が提供される。

【0010】本発明の皮膚外用剤に含まれる上記化合物において、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 及び $R^5$ は、それぞれ独立に、水素、 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す。 $C_{1-6}$ アルキル基としては、直鎖または分枝アルキル基のいずれを用いてもよく、より具体的には、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、又は $n$ -ヘキシル基などを用いることができる。これらのうち好ましくは、エチル基、イソプロピル基、または $tert$ -ブチル基を用いることができる。 $C_{1-6}$ アルコキシ基としては、直鎖または分枝アルコキシ基のいずれを用いてもよく、より具体的には、メトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、 $sec$ -ブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基などを用いることができる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子のいずれを用いてもよい。

【0011】このような化合物のうち、例えば、上記 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 及び $R^5$ から選ばれる隣接又は非隣接の2つの置換基が同一又は異なるアルキル基である化合物は、本発明の外用剤の成分として好ましい化合物である。例えば、 $R^2$ と $R^3$ 、または $R^2$ と $R^4$ がともにアルキル基である化合物が好ましい。このような化合物のうち、アルキル基がエチル基、イソプロピル基、または $tert$ -ブチル基である化合物がより好ましく、 $R^2$ 及び $R^3$ がともにエチル基である化合物、 $R^2$ 及び $R^4$ がともに $tert$ -ブチル基である化合物が特に好ましい。

【0012】 $R^6$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、又は $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す。 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、又は $C_{1-6}$ アルコキシ基としては上記のものを用いることができる。 $R^6$ は、ピリジン環の

2-位、5-位、又は6-位の任意の位置に置換することができる。これらのうち、 $R^6$ が水素原子である化合物が好ましい。

【0013】より具体的にいうと、本発明の皮膚外用剤の成分としては、6-(3,4-ジエチルフェニルカルバモイル)ニコチン酸；6-(3,4-ジエチルフェニルカルボキサミド)ニコチン酸；6-(3,5-ジ- $t$ -ブチルフェニルカルバモイル)ニコチン酸；又は6-(3,5-ジ- $t$ -ブチルフェニルカルボキサミド)ニコチン酸などの化合物が好ましいが、本発明の皮膚外用剤の成分は、これらの好ましい化合物に限定されることはない。なお、本発明の皮膚外用剤には、上記の化合物の1種あるいは2種以上を組み合わせる用いることが可能である。また、上記の化合物の任意の塩基付加塩や任意の水和物を用いてもよい。塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などの金属塩や、アンモニウム塩、有機アミン塩などを用いることができる。

【0014】本発明の皮膚外用剤における上記化合物の配合量は特に限定されず、化合物の種類や適用目的、皮膚の状態などにより適宜増減することができるが、一般的には、皮膚外用剤全量中0.005~5.0重量%、好ましくは0.05~1.0重量%である。なお、一般的には、上記化合物の配合量が0.005重量%未満では効果は十分でない場合があり、また、5.0重量%を越えて配合しても皮膚劣化防止効果の増強は見られない場合があるので、配合量が極端に上記の範囲を逸脱することは好ましくない。

【0015】上記化合物の一部は公知の化合物であり、例えば、特開平6-263702号公報及び欧州特許公開第617020-A1に記載された方法により容易に製造可能である。また、新規化合物については、本明細書の実施例に記載された方法や上記の刊行物に記載された方法に従って、あるいはそれらに加えて、さらに特開平7-17854号公報及びPCT国際公開W0 93/6086号などの刊行物に記載された方法を参照することにより、当業者に容易に製造可能である。

【0016】本発明の皮膚外用剤には、上記の化合物の他、通常の化粧品や医薬品、医薬部外品等の皮膚外用剤に用いられる他の成分、例えば、リボフラビン、酪酸リボフラビン、フラビンアデニンジヌクレチド等のビタミン $B_2$ 類；ピリドキシン塩酸塩、ピリドキシンジオクタノエート等のビタミン $B_6$ 類； $L$ -アスコルビン酸、 $L$ -アスコルビン酸ジバルミチン酸エステル、 $L$ -アスコルビン酸-2-硫酸ナトリウム等のビタミン $C$ 類；パントテン酸カルシウム、 $D$ -パントテニルアルコール、パントテニルエチルエーテル、アセチルパントテニルエチルエーテル等のパントテン酸類；エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール等のビタミン $D$ 類；ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル等のニコチン酸類；

【0017】 $\alpha$ -トコフェロール、酢酸トコフェロール、ニコチン酸 DL- $\alpha$ -トコフェロール、コハク酸 DL- $\alpha$ -トコフェロール等ノビタミンE 類；ビタミンP、ピオチン等のビタミン類；グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、アスパラギン酸及びその塩、グルタミン酸及びその塩、リジン、アルギニン、システイン、シスチン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、ヒスチジン、トリプトファン、プロリン、N-バルミトイル L-アスパラギン酸ジエチル、N-ヤシ油脂肪酸 L-グルタミン酸ナトリウム等のN-アシル酸性アミノ酸塩、ヤシ油脂肪酸サルコシントリエタノールアミン、ラウロイルメチル- $\beta$ -アラニンナトリウム等のアシル中性アミノ酸塩、ピロリドンカルボン酸及びその塩、POE(40) 硬化ヒマシ油モノピログルタミン酸モノイソステアリン酸ジエステル、N-ヤシ油脂肪酸 L-アルギニンエチルエステル-DL-ピロリドンカルボン酸塩等のアミノ酸及びアミノ酸誘導体；

【0018】アボガド油、パーム油、ピーナッツ油、牛脂、コメヌカ油、ホホバ油、月見草油、カルナバロウ、ラノリン、流動パラフィン、スクワラン、バルミチン酸イソステアリル、イソステアリルアルコール、トリ-2-エチルヘキサン酸グリセリン等の油分；グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、コラーゲン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸ナトリウム等の保湿剤；エリソルビン酸ナトリウム、バラヒドロキシアニソール等の酸化防止剤；ステアリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ジエタノールアミン、セチルトリメチルアンモニウムサッカリン、イソステアリン酸ポリエチレングリコール、アラキシン酸グリセリル、ジグリセリンジイソステアレート、リン脂質等の界面活性剤；エチルパラベン、ブチルパラベン等の防腐剤；

【0019】グリチルリチン酸誘導体、グリチルレチン酸誘導体、サリチル酸誘導体、ヒノキチオール、酸化亜鉛、アラントイン等の消炎剤；胎盤抽出物、グルタチオン、ユキノシタ抽出物等の美白剤；オウバク、オウレン、シコン、シャクヤク、センブリ、パーチ、セージ、ビワ、ニンジン、アロエ、ゼニアオイ、アイリス、ブドウ、ヨクイニン、ヘチマ、ユリ、サフラン、センキュウ、ショウキョウ、オトギリソウ、オノニス、ローズマリー、ニンニク等の抽出物；ローヤルゼリー、感光素、コレステロール誘導体、幼牛血抽出物等の賦活剤； $\gamma$ -オリザノール等の血行促進剤；硫黄、チアントール等の抗脂漏剤；カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、カルボキシヒドロキシプロピルセルロース等の増粘剤；香料；水；アルコール；チタンイエロー、カーサミン、ベニバナ赤等の色剤；又は、ポリエチレン、ナイロン等の樹脂粉末等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0020】本発明の皮膚外用剤には、皮膚疾患の予防

や治療に有用な医薬の有効成分及び／又は光障害の防止に有用な紫外線吸収剤等を配合してもよい。このような医薬の有効成分としては、例えば、ステロイド系化合物や抗生物質などを挙げることができる。紫外線吸収剤としては、例えば、パラメトキシケイ皮酸-2-エトキシエチル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、ジイソプロピルケイ皮酸エステル、パラメトキシケイ皮酸エチルヘキシル、ジパラメトキシケイ皮酸モノ-2-エチルヘキサン酸グリセリル、メトキシケイ皮酸オクチル等のケイ皮酸紫外線吸収剤；ブチルメトキシベンゾイルメタン、4-tert-ブチル-4'-メトキシ-ジベンゾイルメタン等のベンゾイルメタン系紫外線吸収剤；グリセリルモノ-2-エチルヘキサノイル-ジ-パラメトキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤；

【0021】オルトアミノ安息香酸メチル、パラジメチルアミノ安息香酸-2-エチルヘキシル、パラジメチルアミノ安息香酸オクチル等の安息香酸系紫外線吸収剤；グリセリルパラアミノベンゾエート、アミル-パラ-ジメチルアミノベンゾエート、エチル-4-ビスヒドロキシプロピルアミノベンゾエート等のベンゾエート系紫外線吸収剤；2-エチルヘキシル-2'-シアノ-3,3'-ジフェニルアクリレート、ジガロイルトリオレエート、サリチル酸-2-エチルヘキシル、サリチル酸ホモメチル、グアイアズレン、ウロカニン酸等のその他の紫外線吸収剤などを用いることができる。

【0022】本発明の皮膚外用剤は、日光照射による光障害、加齢に伴う皮膚のしわ、たるみ、つやの消失等の皮膚劣化を防止する作用を有している。従って、本発明の皮膚外用剤を日常的な皮膚の手入れや日光照射後に適用することにより、皮膚の劣化を防止することができ、若々しい健康な皮膚の状態を維持することが可能である。なお、本発明の皮膚外用剤の剤形は特に限定されず、例えば化粧水等の可溶化系、乳液、クリーム等の乳化系、あるいは軟膏、分散剤、エアゾール状等の剤形をとることができる。使用方法は特に限定されないが、例えば、クリーム剤などの剤形の場合には、適量を指でとって顔や手に薄く満遍なく塗布し、好ましくはマッサージなどによって皮膚に擦り込めばよい。以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されることはない。

#### 【0023】

##### 【実施例】

##### (1) 化合物の製造

例1： 6-(3,4-ジエチルフェニルカルバモイル)ニコチン酸

濃硫酸 8.1 ml 及び硝酸 (d=1.42) 5.16 ml の混合液を

7

1,2-ジエチルベンゼン 9.96 g (74.3 mmol) 中に0℃で滴下し、同温度で2時間反応させた。反応液を氷中に注入し、エーテルで抽出した。有機層を水で3回、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、脱水後に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し(富士シリシア, BW-820MH, 500 g; 展開溶媒 n-ヘキサン/塩化メチレン=19/1)、3,4-ジエチルニトロベンゼン 7.8 gを得た(収率: 58.6%)。上記3,4-ジエチルニトロベンゼン 6 g (36 mmol)及び5% Pd/c 0.6 gをエタノール 100 ml 中に加え、常温、常圧で接触還元した。触媒を濾去した後、溶媒を留去して3,4-ジエチルアミノベンゼン 4.89 gを得た(収率: 91.2%)。

【0024】無水ベンゼン 500 ml 及びチオニクロライド 77 ml中に3-メトキシカルボニルピリジン-2-カルボン酸 4.62 g (25 mmol) を加え、還流下で6時間反応させた。溶媒を留去し、残渣に無水ベンゼン 100 ml を加えてチオニクロライドを共沸濃縮(3回)した。残渣に無水ベンゼン 385 ml を加えて溶解し、この溶液に3,4-ジエチルアミノベンゼン 4.5 g (25 mmol)を乾燥ピリジン 19.2 ml及び無水ベンゼン 385 ml に溶解して室温で滴下混合し、アルゴン気流下で3時間反応させた。反応液を氷水 1925 ml中に加え、2 N HCl 77 ml を加えてよく攪拌し、酢酸エチル1.2 リットルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水 1.2リットルで洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し(富士シリシア, BW-820MH, 500 g; 展開溶媒 酢酸エチル/n-ヘキサン= 1/3)、粗生成物 7.57 gを得た。得られた生成物をn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、6-(3,4-ジエチルフェニルカルバモイル)ニコチン酸メチル 6.35 gを得た(収率: 81.4%)。

【0025】6-(3,4-ジエチルフェニルカルバモイル)ニコチン酸メチル 6 g (19.2 mmol)をメタノール 1リットルに溶解し、2 N NaOH 200 ml を加えて室温で12時間反応させた。反応液を 0.5 N HCl 1.2リットル中に加え、酢酸エチル 1.2リットルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水 1.2リットルで洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣を酢酸エチル/エタノールから再結晶して6-(3,4-ジエチルフェニルカルバモイル)ニコチン酸 2.9 gを得た(収率: 50.7%)。

淡黄色針状晶, mp 174-176℃

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30℃) δ: 10.57(s, 1H), 9.16(d, 1H, J=2Hz), 8.50(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 8.25(d, J=8Hz), 7.71(d, 1H, J=2Hz), 7.67(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7.14(d, J=8Hz), 2.61(m, 4H), 1.19(t, 3H, J=7.5Hz), 1.16(t, 3H, J=7.5Hz)

元素分析 (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): 理論値 C 68.44; H 6.08; N 9.39; 実測値 C 68.70; H 6.11; N 9.41

【0026】例2: 6-(3,4-ジエチルフェニルカルボキサミド)ニコチン酸

8

塩化アルミニウム (AlCl<sub>3</sub>) 11.4 g (62.2 mmol) のニトロメタン溶液 (60 ml)に、塩化アセチル 6.44 g (82.0 mmol) 及び 1,2-ジエチルベンゼン 9.50 g (70.8 mmol) のニトロメタン溶液 (60 ml)を0℃で1時間かけて滴下混合した。反応液を室温で2時間攪拌し、氷水 150 ml に注入した。この混合物に酢酸エチル150 ml を加え、セライトで濾過し、水層を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。酢酸エチル層を集めて、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水 (各 100 ml)で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。残渣を真空蒸留(b.p. 95℃/1.2 mmHg)して3,4-ジエチルアセトフェノン 12.0 gを得た(収率: 96%)。

【0027】3,4-ジエチルアセトフェノン 11.0 g (62 mmol) のジオキサン (160 ml) 溶液に 5 % NaOCl水溶液 (275 ml) 及び 25 % NaOH水溶液 (33 ml)の混液を滴下混合し、50~60℃で2時間反応させた。反応液を冷却して氷水 1リットルに注入し、NaHSO<sub>3</sub>を加えた後、濃塩酸で pH 3 に調整した。この混合物を酢酸エチル(750 ml, 500 ml)で抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水 (各 500 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。得られた粗生成物 11.0 g をn-ヘキサン 120 ml から再結晶して3,4-ジエチル安息香酸 10.2 gを得た(収率: 92%)。

【0028】3,4-ジエチル安息香酸 6.5 g(36.5 ml)の無水ベンゼン(200 ml)溶液にチオニクロライド 28 mlを加え、還流下5時間反応させた。反応液を濃縮後、無水ベンゼン 50 mlで2回置換して濃縮した。残渣に乾燥 THF 25 mlを加えて溶解し、この溶液を 6-アミノニコチン酸メチルエステル 5.55 g(36.5 ml)及びトリエチルアミン 4.61 g(4.56 mmol)の乾燥 THF溶液(300 ml)に室温で滴下混合した。反応液を室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル(150 ml)および水(100 ml)を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し(50 ml×2)、酢酸エチル層を水、飽和食塩水 (各 100 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (BW-820MH, 300 g; 展開溶媒 塩化メチレン/酢酸エチル=15/1)、9.0 g の6-(3,4-ジエチルフェニルカルボキサミド)ニコチン酸メチルおよびジアミド体の混合物を得た。

【0029】この混合物をメタノール(650 ml)に溶解し、濃塩酸(20 ml)を加えて55℃で2.5時間反応させた。反応液を濃縮し、飽和重曹水(400 ml)および塩化メチレン(200 ml)を加え、水層を塩化メチレンで抽出した(150 ml, 100 ml)。塩化メチレン層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (BW-820MH, 250 g; 展開溶媒 ベンゼン/アセトン=30/1)し、5.5 g の粗生成物を得た。この生成物をn-ヘキサン(100 ml)から再結晶して、6-(3,4-ジエチルフェニルカルボキサミド)ニコチン酸メチル4.7 gを得た(収率: 41%)。

9

【0030】6-(3,4-ジエチルフェニルカルボキサミド)ニコチン酸メチル 4.7 g(15 mmol)をメタノール(900 ml)に溶解し、2 N NaOH 170 mlを加えて室温で12時間反応させた。反応液を0.5 N HCl(1270 ml)に加え、酢酸エチルで抽出した(6リットル、2リットル)。有機層を飽和食塩水(2リットル)で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。残渣をクロロホルム/エタノール=1/1(720 ml)から再結晶して、6-(3,4-ジエチルフェニルカルボキサミド)ニコチン酸2.4 gを得た(収率:54%)。

無色針状晶, mp 294-295°C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) δ: 11.02(s, 1H), 8.88(m, 1H), 8.32(br d, 1H, J=8Hz), 8.30(dd, 1H, J=2Hz, 8.8Hz), 7.88(d, 1H, J=2Hz), 7.82(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7.30(d, 1H, J=8Hz), 2.69(q, 4H, J=7.5Hz), 1.23(t, 3H, J=7.5Hz), 1.19(t, 3H, J=7.5 Hz) z

元素分析 (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): 理論値 C 68.44; H 6.08; N 9.39; 実測値 C 68.25; H 6.08; N 9.10

【0031】例3: 6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルボキサミド)ニコチン酸

3,5-ジ-tert-ブチル安息香酸(1,800 mg)、チオニクロライド(3 ml)、及び無水ベンゼン(20 ml)の混合物を6時間還流した。溶媒及び過剰のチオニクロライドを減圧留去した。残渣を無水ベンゼン(15 ml)に溶解し、6-アミノニコチン酸メチル(500 mg)、トリエチルアミン(3 ml)、無水ベンゼン(10 ml)の混合物を加えて室温で一晩反応させた。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルボキサミド)ニコチン酸メチルおよびジアシル体の混合物(770 mg)を得た。この混合物をメタノール(30 ml)に溶解し、濃塩酸(1 ml)を加えて3時間還流した。溶媒を留去し、残渣に塩化メチレン及び1 N重曹水を加えた。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルボキサミド)ニコチン酸メチルを得た。

【0032】6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルボキサミド)ニコチン酸メチル(93 mg)をメタノール(10 m

10

l)に加熱溶解した。2 N NaOH(2 ml)を加え、反応液を室温下で一晩攪拌した。反応液に2 N HClを加えて酸性にした後、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル及び水を加え、有機層を分離して飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。残渣をメタノール/酢酸エチルから再結晶して、6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルボキサミド)ニコチン酸を得た。

無色プリズム晶, mp > 300°C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) δ: 11.27(s, 1H), 8.89(d, 1H, J=2.2Hz), 8.34(d, 1H, J=8.4Hz), 8.31(dd, 1H, J=2Hz, 8.5 Hz), 7.87(d, 1H, J=1.5Hz), 7.63(brt, 1H), 1.34(s, 18H)

元素分析 (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): 理論値 C 71.16; H 7.39; N 7.90; 実測値 C 71.19; H 7.66; N 7.88

【0033】例4: 6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルバモイル)ニコチン酸

5-メトキシカルボニルピリジン-2-カルボン酸(14 g)をベンゼン(120 ml)に溶解し、チオニクロライド(85 ml)を加えて4時間還流した。溶媒を留去し、残渣に無水ベンゼンを加えてチオニクロライドを留去して酸クロリドを得た。上記の酸クロリドのベンゼン溶液(170 ml)を3,5-ジ-tert-ブチルアニリン(14.9g)のピリジン(62 ml)-ベンゼン(100 ml)溶液に20°Cで滴下し、3時間反応を行った。反応液を氷水(120 ml)にあげ、1N HCl(57 ml)を加えて酢酸エチル(60 ml)で2回抽出した。有機層を0.5 N HCl(150 ml)、飽和食塩水(150 ml×2回)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。活性炭(850 mg)で処理して溶媒を留去し26.8 gの残渣を得た。n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して22.5 gのエステル体を得た。

【0034】上記のエステル体をメタノール(280 ml)に懸濁して20°C以下で2 N NaOH(125 ml)を添加し、室温で6時間反応させた。20°C以下で1.5 N HCl(150 ml)を加え、析出した結晶を酢酸エチル1.5リットルで抽出した。洗浄後、酢酸エチルを留去し、残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶して、6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルバモイル)ニコチン酸14.7 gを得た。

m.p. 288-289.5°C

【0035】

## (2) 皮膚外用剤の製造例

### 例1: 化粧水

6-(3,4-ジエチルフェニルカルバモイル)ニコチン酸	0.05
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	
-5-スルホン酸ナトリウム	0.1
酢酸トコフェノール	0.01
グリセリン	4.0
1,3-ブチレングリコール	4.0
エタノール	8.0
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油	0.5

11	12
メチルパラベン	0.2
クエン酸	0.05
クエン酸ソーダ	0.1
香料	0.05
精製水	残余
【0036】精製水に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ソーダ、グリセリン、1,3-ブチレングリコールを溶解する。別に6-(3,4-ジエチルフェニルカルバモイル)ニコチン酸、エタノールにポリオキシエチレン(60)硬化ヒ	
*マシ油、酢酸トコフェノール、香料、メチルパラベンを溶解し、この溶液を上記の水溶液に加えて、濾過して化粧水を得た。	
【0037】	
例2: クリーム	
セトステアリルアルコール	3.5
スクワラン	40.0
ミツロウ	3.0
還元ラノリン	5.0
エチルパラベン	0.3
ポリオキシエチレン(20)	
ソルビタンモノパルミチン酸エステル	2.0
ステアリン酸モノグリセリド	2.0
N-ステアロイルグルタミン酸ナトリウム	0.5
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	0.5
メトキシケイ皮酸オクチル	1.0
酢酸レチノール	2.0
月見草油	0.05
香料	0.03
6-(3,4-ジエチルフェニルカルボキサミド)ニコチン酸	0.1
1,3-ブチレングリコール	5.0
ポリエチレングリコール1500	5.0
精製水	残余
【0038】セトステアリルアルコール、スクワラン、ミツロウ、還元ラノリン、エチルパラベン、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミチン酸エステル、ステアリン酸モノグリセリド、N-ステアロイルグルタミン酸ナトリウム、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、メトキシケイ皮酸オクチル、酢酸レチノール、月見草油、6-(3,4-ジエチルフェニルカルボキサミド)ニコチン酸を加熱溶解し、別個に75℃に加温した1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール1500とともに精製水に攪拌しながら加えた。ホモミキサー処理し乳化粒子を細かくした後、攪拌しながら急冷してクリームを得た。	
【0039】	
例3: 乳液	
6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルバモイル)ニコチン酸	0.2
パラジメチルアミノ安息香酸-2-エチルヘキシル	0.1
ジパラメトキシケイ皮酸モノ-2-エチルヘキシル	0.2
ステアリン酸	1.5
セチルアルコール	0.5
ミツロウ	2.0
ポリオキシエチレン(10)モノオレイン酸エステル	2.0
L-アルギニン	0.3
L-グルタミン酸Na	0.02
PCA-Na	0.05
ヒアルロン酸Na	0.01
プロピレングリコール	5.0



13	14
グリセリン	3.0
エタノール	3.0
エチルパラベン	0.3
香料	0.03
カルボキシビニルポリマー	0.12
精製水	残余

【0040】エタノールに香料を加えて溶解した（アルコール相）。一方、精製水にL-アルギニン、L-グルタミン酸Na、PCA-Na、ヒアルロン酸Na、プロピレングリコール、グリセリン、カルボキシビニルポリマーを加えて加熱溶解して 70℃に保った（水相）。さらに、他の成分\*

\*を混合して加熱溶解して 70℃に保った（油相）。水相に油相を加えて予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した。この混合物に攪拌しながらアルコール相を加え、その後攪拌しながら 30℃に冷却して乳液を得た。

【0041】

例4：フォームマスク

6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルボキサミド)-

ニコチン酸	0.02
4-tert-ブチル-4'-メトキシ-ジベンゾイルメタン	0.5
ステアリン酸	1.0
ベヘニル酸	1.0
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	1.5
モノステアリン酸ポリオキシエチレン(5)グリセリン	2.5
パチルアルコール	1.5
香料	0.05
グリセリン	5.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
ポリエチレングリコール1500	3.0
メチルパラベン	0.1
水酸化カリウム	0.15
精製水	残余
液化石油ガス	6.0
ジメチルエーテル	2.0

【0042】精製水にグリセリン、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール1500、メチルパラベン、水酸化カリウムを加え、70℃に加熱溶解した。この溶液に液化石油ガス、ジメチルエーテルを除く他の成分を加※

30※熱溶解して加え、均一に混合で容器に充填した。最後に液化石油ガス、ジメチルエーテルを噴射剤として加え、フォームマスクを得た。

【0043】

例5：軟膏

6-(3,4-ジエチルフェニルカルバモイル)ニコチン酸	0.1
パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	4.0
ブチルメトキシベンゾイルメタン	4.0
酢酸トコフェロール	0.5
パルミチン酸レチノール	1.0
ステアリンアルコール	18.0
モクロウ	20.0
ポリオキシエチレン(10)モノオレイン酸エステル	0.25
グリセリンモノステアリン酸エステル	0.3
ワセリン	32.0
精製水	残余

【0044】精製水を 70℃に保ち（水相）、一方、その他の成分を70℃で混合溶解した（油相）。水相に油相を加えてホモミキサーで均一に乳化し、その後冷却して軟膏を得た。

例1：線維芽細胞の EGF依存性増殖に及ぼす作用  
低血清下で増殖停止している線維芽細胞の増殖は増殖因子に依存しており、EGF の添加で増殖が促進され、レチノイン酸を共存させるとさらに増殖促進が行われる。そこで、本発明の皮膚外用剤の成分について、線維芽細胞

【0045】(3) 試験例

50

の EGF 依存性増殖に及ぼす作用について検討した。ヒト皮膚線維芽細胞(HF52)を継代して得た PDL12細胞を、5% FBS-DMEM に懸濁し、直径 3.5 cm のシャーレに植え付け(47,200 個/デッシュ)、37℃で7時間培養後、4 nM の EGFを含む 0.25% FBS-DMEM に所定濃度の被験化合物又はDMSOを加えた培地に交換して7日間培養した。蛍光法により細胞の DNA量を定量し、増殖促進率を求めた。

【0046】結果を図1に示す。10<sup>-6</sup> M濃度のレチノイン酸を共存させることにより、EGF依存性増殖は40~50% 促進された。このレチノイン酸による EGF依存性増殖を指標にして、上記化合物のレチノイド作用を調べた。その結果、6-(3,4- ジエチルフェニルカルバモイル) ニコチン酸は10<sup>-5</sup> Mで 30%、10<sup>-6</sup> Mで 20%、6-(3,4- ジエチルフェニルカルボキサミド) ニコチン酸は10<sup>-6</sup> Mで 20%の増殖促進作用を示した。

【0047】例2：外用によるヘアレスマウス皮膚表面形状(皮溝)の平坦化作用

レチノイン酸の外用あるいは内服により、皮膚は赤みを帯び、光沢と透明感のある状態に変化する。ヘアレスマウスで同様な現象が再現できることを利用し、その変化と対応のある定量的指標を用いて本発明の皮膚外用剤の作用をレチノイン酸と比較した。ヘアレスマウスに 0.05%、0.025%、及び 0.01%のレチノイン酸アセトン溶液、製造例に示した6-(3,4- ジエチルフェニルカルバモイル) ニコチン酸、6-(3,4-ジエチルフェニルカルボキサミド) ニコチン酸、6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルボキサミド) ニコチン酸、6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルボキサミド) ニコチン酸の各 1% アセトン溶液、及びアセトンをそれぞれ 30 日間(5回/週)塗布し、最終塗布日の翌日にシリコン系樹脂を用いて皮膚表面のレプリカを取り、画像解析装置により皮膚表面形状の特徴を表す種々のパラメーターを求めた。

【0048】レチノイン酸の連続塗布により、濃度依存的に赤みと光沢のある皮膚へと変化し、ヒト皮膚で認められるレチノイド皮膚様変化を生じた。この変化に対してレプリカ上では皮紋が消失し、表面が平坦化していく変化として捉えられた。画像解析パラメーターKSD(KSD=3.9 mm×3.9 mm内の輝度分布の分散)が皮溝深さと相関することが知られており(現代皮膚科学体系・年間版90B)、この値がレチノイン酸の作用とよく対応していた(表1)。製造例で得た化合物はいずれもレチノイン酸様の变化を生じ、レチノイン酸より弱いもののKSD 変化が認められた。組織所見では、いずれの被験化合物についてもレチノイン酸で観られた炎症性変化(表皮内・真皮内細胞湿潤、細胞間・細胞内浮腫、血管拡張など)は認められなかった。最も明瞭な変化は表皮肥厚であった(表2)。

【0049】  
【表1】

KSD変化(%)

アセトン	89.7%
0.01% レチノイン酸	79.2%
0.025% レチノイン酸	73.4%
0.05% レチノイン酸	33.6%
1% 6-(3,4-ジエチルフェニルカルバモイル) ニコチン酸	84.5%
1% 6-(3,4-ジエチルフェニルカルボキサミド) ニコチン酸	83.7%
1% 6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルバモイル) ニコチン酸	78.3%
1% 6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルボキサミド) ニコチン酸	76.9%

【0050】

※ ※【表2】

表皮肥厚(μm)

アセトン	18μm
0.01% レチノイン酸	48μm
1% 6-(3,4-ジエチルフェニルカルバモイル) ニコチン酸	22μm
1% 6-(3,4-ジエチルフェニルカルボキサミド) ニコチン酸	21μm
1% 6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルバモイル) ニコチン酸	32μm
1% 6-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルボキサミド) ニコチン酸	35μm

【0051】例3：ライノマウス皮膚に対する作用  
ライノマウスの表皮には毛胞由来のケラチンを内包した卵形のう(utricle)が存在している。レチノイン酸の投与によりこの卵形のうが縮小することなどが知られてい

る(例えば、Ashton, R.E. et al. J. Invest. Dermatol. 82, pp.632-635, 1984 など)。製造例で示した化合物について上記作用を調べた。8週齢の雌性ライノマウスの背部皮膚に所定濃度の被験化合物溶液及び担体0.1

mlを1日あたり1回あるいは2回の割合で1週間に5日間、2週間にわたり塗布した。組織学的評価のために背部皮膚を切り出し、0.5% 酢酸を用いて表皮を真皮から分離し、光学顕微鏡観察用の表皮シートを作製した。CCDカメラを通して得られた画像データを解析し、卵形の\*

卵形の面積の減少 (vs担体, %)

	0.00001%	0.0001%	0.001%	0.01%	0.1%	1%
レチノイン酸	77	59	15			
1% 6-(3,4- ジエチルフェニル カルバモイル) ニコチン酸				90	87	60
1% 6-(3,4- ジエチルフェニル カルボキサミド) ニコチン酸				95	89	50
1% 6-(3,5- ジ-tert-ブチルフェニル カルバモイル) ニコチン酸				80	62	40
1% 6-(3,5- ジ-tert-ブチルフェニル カルボキサミド) ニコチン酸				81	58	30

#### 【0053】例4：代謝性試験

レチノイン酸が人体に対し毒性を示す一因は、レチノイン酸が人体内において代謝されにくいことにある。そこで、製造例に示した2種の化合物の代謝性について以下の方法で検討した。一定量のラット肝ホモジネート(0.15M KCl水溶液で灌流脱血したラット肝25 gをpH 7のリン酸緩衝液 75 mlとホモジネートした25 %ホモジネート) ※

ラット肝ホモジネート中での代謝性

化 合 物	10分後残量 (%)	60分後残量 (%)
6-(3,4- ジエチルフェニル カルバモイル) ニコチン酸	65	5.0
6-(3,4- ジエチルフェニル カルボキサミド) ニコチン酸	55	3.0

\* t = 0 を 100 %とする。

#### 【0055】例5：安定性試験

製造例で得た各化合物の 300 ppmエタノール溶液にキセノン光を 30 時間照射後、及び 50 °Cで2カ月保存後の残存量を HPLC により定量した結果、いずれの化合物も 95%以上残存していることが確認された。一方、同条件下において、レチノイン酸は速やかに分解した。

【0056】

【発明の効果】本発明の皮膚外用剤の成分である上記式の化合物は、優れた皮膚劣化防止作用を有しており、加えて、安定で経皮吸収が少なく安全性が高い。また、体

\*う面積を求めた。結果を表3に示す。レチノイン酸は皮膚発赤が強いが、製造例で示した化合物では全く皮膚発赤が認められなかった。

【0052】

【表3】

20※を含む緩衝液に、エタノールに溶解した被験物質を加え(最終濃度 $10^{-4}$  M)、経時的にHPLCで被験物質残量を定量した。結果を表4に示す。得られた結果から、本発明の化合物が体内で容易に代謝されることが示唆された。

【0054】

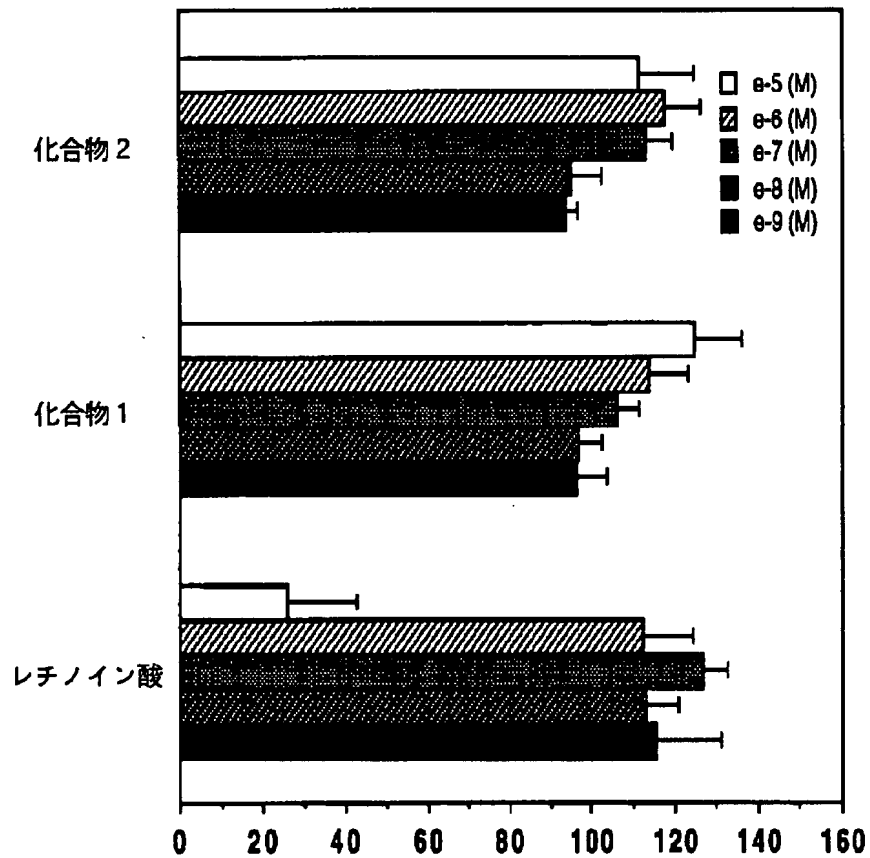
【表4】

内に吸収された場合にも容易に代謝されるのでレチノイド作用による副作用を引き起こすことがないという特徴を有している。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の皮膚外用剤に含まれる代表的化合物の線維芽細胞 EGF依存性増殖に及ぼす作用を示す図である。図中、化合物1は6-(3,4- ジエチルフェニルカルバモイル) ニコチン酸を示し、化合物2は6-(3,4- ジエチルフェニルカルボキサミド) ニコチン酸を示す。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>  
C 0 7 D 213/81

識別記号 庁内整理番号

F I  
C 0 7 D 213/81

技術表示箇所

(72) 発明者 江浜 律子  
東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会  
社資生堂内

(72) 発明者 首藤 紘一  
東京都杉並区下高井戸5-9-18